

· 综 述 ·

影响早发性卵巢功能不全的免疫因素分析

谢树红综述, 黄惠娟审校

[摘要] 早发性卵巢功能不全(POI)是一种 40 岁之前由卵巢功能缺失导致的临床综合征。其病因复杂、机制不明,成为妇科内分泌难治疾病。目前越来越多的研究表明,自身免疫失调是 POI 的一个重要病因。文章就免疫细胞、炎症因子、HLA-DR 抗原、抗卵巢抗体及相关基因异常表达等对 POI 的影响进行综述。

[关键词] 早发性卵巢功能不全;卵巢早衰;免疫异常

[中图分类号] R711.75 [文献标志码] A [文章编号] 1672-271X(2017)05-0500-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.05.013

近年来受各种内外因素的影响使早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)在育龄期妇女中呈现上升趋势并逐步走向低龄化。该疾病严重影响妇女的妊娠率或直接导致不孕及产生围绝经期症状,成为影响女性健康及家庭和谐幸福不可忽略的因素。探究早发性卵巢功能不全的病因及寻找相应的治疗对策日益重要。

1 POI 概念及特点

POI 指女性 40 岁之前出现月经紊乱(闭经或月经稀发),伴有促性腺激素水平升高(follicle-stimulating hormone, FSH>25 IU/L)、雌激素水平降低等内分泌异常及一系列围绝经期症状。国内报道其患病率为 1%~3.8%,国外为 1%,不同种族可能有不同患病率。其中在原发性闭经患者中患病率为 10%~28%,继发性闭经患者中发病率为 5%~10%^[1]。POI 的诊断需同时具备月经异常和生化指标异常:月经稀发/闭经至少 4 个月;两次相隔 4 周 FSH 水平升高(>25 IU/L)。

2 POI 病因及机制研究

POI 的病因复杂,其真正病因及发病机制尚未

完全明确,目前发现其病因与自身免疫异常、医源性放疗或卵巢外科手术损伤、内分泌代谢紊乱、遗传、基因突变、染色体异常、先天性酶缺乏、病毒感染、环境、心理因素等均有一定关系。有研究表明卵泡颗粒细胞的过度凋亡是导致其发病的主要机制^[2],通过启动卵泡闭锁使卵泡数量减少,激素水平降低,最终可导致 POI 的发生^[3-4]。

3 免疫异常与 POI

3.1 免疫细胞 细胞免疫在 POI 中起着至关重要的作用。通过临床观察发现,POI 患者体内可见卵泡周围及卵泡膜细胞上均有淋巴细胞和浆细胞的浸润,并多伴有淋巴细胞亚群的变化:CD4⁺T 细胞偏低, NK 细胞偏低, CD8⁺T 细胞偏高, CD4⁺/CD8⁺T 细胞明显降低^[5-8]。①随着卵泡的成熟、增大,淋巴细胞浸润的密度也增大,针对卵泡颗粒细胞表达的主要组织相容性抗原-II(MHC-II)类分子,不断浸润和破坏卵泡颗粒细胞,使颗粒细胞层逐渐减少。②浆细胞会分泌 IgG、少量 IgA 和 IgM,导致局部产生卵巢自身抗体,引起细胞凋亡。③当免疫系统出现异常时,人体内 CD4⁺T 细胞分泌的干扰素 γ (IFN- γ) 增加, IFN- γ 通过激活一系列细胞因子,促进 B 细胞增殖、分化和分泌抗原,并诱导 CD8⁺等杀伤细胞的分化及发挥效能,诱发自身免疫应答,使卵泡颗粒细胞过度凋亡,造成卵泡过度闭锁,导致 POI 的发生。近来国外研究发现,经过环磷酸腺苷药物诱导致 POI 的小鼠卵巢中,特洛细胞及其表达的标志物 CD34 CD34/PDGFR α CD34/PDGFR β 、

基金项目: 全军医药卫生科研基金(14MS129);福建省科技厅课题(2014Y5008)

作者单位: 350025 福州,南京军区福州总医院妇产科

通信作者: 黄惠娟, E-mail: hhj352@163.com

引用格式: 谢树红, 黄惠娟. 影响早发性卵巢功能不全的免疫因素分析[J]. 东南国防医药, 2017, 19(5): 500-503.

CD34/波形蛋白相比正常小鼠卵巢组织中明显减少^[9]。特洛细胞是近几年来生物医学研究的新领域,有“干细胞辅助细胞”之称,在维持卵巢微环境中起到重大作用,但具体作用机制尚未见有文献报道。

3.2 炎症因子 有研究发现环磷酰胺等免疫抑制剂引起的自身免疫是 POI 的重要诱因之一^[10-11],类固醇合成细胞是自身免疫攻击的主要对象。

肿瘤坏死因子(TNF- α)是抑制卵巢功能的因子之一,能抑制卵泡发育、卵泡颗粒细胞与卵泡膜细胞增生及性激素生成、参与细胞凋亡、卵泡闭锁和黄体溶解过程的调节^[12]。①在卵巢内,TNF- α 通过抑制 FSH 而抑制卵泡颗粒细胞增生,同时通过剂量依赖性方式抑制孕酮和雄烯二酮的生成。②TNF- α 通过神经鞘氨醇及 ICE/CED-3/半胱氨酸蛋白酶通路,诱导作为靶细胞的卵泡颗粒细胞及卵母细胞凋亡,也可与靶细胞膜上肿瘤坏死因子受体结合,使靶细胞溶解,实现其细胞毒性功能。③TNF- α 通过改变炎症细胞以及血管内皮细胞成分及位置,与白细胞介素 1(IL-1)共同介导局部炎症,导致血管内皮损伤^[13-14]。TNF- α 还能干扰凝血系统,使凝血酶原活性增加,纤溶活性减弱,促进血管内血栓形成。卵巢内血管损伤影响各级卵泡生长发育和激素分泌,血运障碍则使生长中的卵泡停止发育而闭锁。

Karagouni 等^[15]实验证实了 IL-1 β 为卵巢源性,可阻断卵泡颗粒细胞分泌孕酮(Progesterone, P)和形成促黄体生成素(luteotropichormone, LH)受体,并通过抑制雌激素、孕酮、雄激素和促黄体生成素受体的形成,阻止卵泡闭锁。POI 患者卵泡液中 IL-1 β 水平较低,使卵泡的发育受限,卵泡闭锁加速,造成排卵障碍,分泌雌、孕激素下降,加速 POI 的发病^[16]。IL-8 也与 POI 关系密切,是排卵后颗粒细胞中类固醇激素促使卵泡黄体化的调节因子;同时也与 FSH 和 LH 的质量浓度有关,FSH 使 IL-8 抑制雌激素和芳香化酶 P450 的生成,LH 则会使 IL-8 刺激黄体酮生成^[17-18]。另外庄粤冰^[19]在实验中发现自身免疫性 POI 患者 IL2 明显高于健康者,IL2 主要由 T 细胞产生,特别是活化的 CD4⁺T 细胞能产生大量 IL2,而 IL2 可促进 B 细胞增殖、分化、分泌抗体,从而诱导卵泡颗粒细胞凋亡。

3.3 卵巢 HLA-DR 抗原 POI 与卵巢组织中

HLA-DR 异常表达有关。HLA-DR 是人体内主要组织相容性抗原 II(MHC-II)类中的一种,主要表达在 B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞等,在机体免疫系统中发挥重要作用。Hill 等^[20]研究发现,正常卵巢的颗粒细胞、卵泡膜细胞和卵母细胞通常不表达 HLA-DR 抗原,而自身免疫性卵巢炎的组织中卵泡颗粒细胞呈灶性表达 HLA-DR 抗原,黄体细胞微弱表达。秦珊等^[21]通过观察 40 例 POI 患者,发现 HLA-DR 抗原在 POI 卵巢组织中表达明显增高,其中 3 例卵巢组织中生长卵泡周围颗粒细胞上 HLA-DR 呈灶性阳性表达,始基卵泡周围单层颗粒细胞呈弱阳性表达,而正常卵巢组织中均呈阴性表达。因此,研究者猜测 HLA-DR 抗原可能通过卵泡颗粒细胞上的异常表达,参与了 POI 的致病过程,激活人体 Th 细胞识别自身抗原,导致自身免疫反应。

3.4 抗卵巢抗体 健康育龄妇女正常情况下体内存在一定量的非致病性抗卵巢抗体(antiovarian antibody, AOAB),当 POI 患者免疫细胞的功能发生异常时,会引起卵巢组织细胞损伤或卵细胞入血,导致某些 AOAB 产生量增多或产生新的异常 AOAB,作用于相应卵巢抗原的特异性靶细胞,引起过度的抗原抗体反应,最终导致卵巢的病理性损伤,使卵泡加速或过度闭锁,从而发生卵巢功能不全^[22-23]。AOAB 可通过以下方面影响卵巢功能:①包裹卵细胞,影响其排出或阻止精子穿入;②在补体协作下产生细胞毒作用,破坏卵细胞,而且干扰受精卵孵化而妨碍正常着床;③影响卵巢内分泌功能;④使 T 淋巴细胞浸润导致卵巢局部类促性腺物质增多,引起下丘脑—垂体—卵巢性腺轴功能紊乱,间接影响卵泡发育^[24]。

4 免疫异常与基因表达

目前对于自身免疫性 POI Treg 和 Foxp3 基因表达是研究的一大热点。Treg 在胸腺发育成熟后进入外周淋巴组织,通过下调自身免疫应答来诱导自身免疫耐受和抑制自身免疫疾病的发生。在转基因动物实验中发现,随着 Foxp3 表达水平的降低,Treg 的抑制功能丧失,最终导致自身免疫综合征^[25]。还有实验证明,T 细胞表面过度表达 Foxp3 可使 Treg 转变为 Treg 表型,并发挥其抑制免疫活性,持续表达 Foxp3 是维持 Treg 抑制活性的关键

因素^[26]。因此通过调节 Foxp3 表达来影响 Treg 的功能是治疗自身免疫性 POI 的方向之一。

研究表明缝隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 与 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 通过控制线粒体膜通透性转换孔 (mPTP) 开合, 稳定线粒体膜内与膜外稳定性, 也可调控卵巢凋亡。任旭雯等^[27]对免疫性 POI 的小鼠研究发现, 卵巢 Cx43 和 Bcl-2 表达的明显下调可使颗粒细胞凋亡, 累及卵母细胞并促使其凋亡, 因此 Cx43 和 Bcl-2 参与的细胞凋亡机制也可能是免疫性 POI 的发病机制之一。

5 治疗进展

对于 POI 的治疗, 常用的治疗方法为: ①激素替代治疗, 有生育要求的 POI 患者可在雌孕激素人工周期替代治疗的基础上, 配合卵子赠送和胚胎移植; 无生育要求的 POI 患者可单独应用雌孕激素人工周期替代治疗直到绝经年龄^[28-29]。②激活休眠卵泡疗法, 有研究者提出一种新的治疗方法, 对有残余卵泡的 POI 患者, 可通过体外培养方法, 激活休眠的原始卵泡, 使 POI 患者用自己的卵子怀孕^[30]。③免疫疗法, 针对相关抗体的免疫治疗, 如通过糖皮质激素抑制免疫球蛋白水平降低 POI 患者相关抗体水平, 通过雄激素调节下丘脑-垂体-性腺轴抑制自身免疫系统作用^[31]。④干细胞移植法, 获取途径可通过骨髓间充质干细胞、脐带干细胞、羊水干细胞等。有研究发现骨髓间充质干细胞可修复损伤窦前卵泡的分泌功能, 使卵母细胞核实现快速增殖, 并发展为优势卵泡^[32]。⑤心理治疗, 根据不同病情, 对患者采取个性化的心理干预, 心理疏导, 以助药力。⑥中医药治疗, 以益肾填精, 调达肝气, 活血通经为治疗原则, 选用中药、针灸及中西医结合治疗, 改善 POI 患者血清激素水平和主要临床症状。⑦基因疗法, 目前所谓基因疗法大部分仅是对高危人群进行 POI 相关基因筛选, 以达到预防性治疗措施。研究还处于动物实验阶段, 但其潜在前景良好。

6 结 语

免疫功能的异常是 POI 最常见的原因, 但当前其发病机制尚不明确, 缺乏针对性治疗, 给患者的

身心带来巨大痛苦。因此进一步研究 POI 的发病机制, 阐明 POI 的免疫学病理机制, 找到防治卵巢功能衰退的明确指标是具有社会价值的。

【参考文献】

- [1] Ayesha, Jha V, Goswami D. Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(10):10-12.
- [2] 叶娜, 董晓英, 李冬华. 卵巢早衰的颗粒细胞凋亡机制研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(3):379-383.
- [3] Chen X, Xie M, Liu D, et al. Downregulation of microRNA-146a inhibits ovarian granulosa cell apoptosis by simultaneously targeting interleukin-1 receptor-associated kinase and tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4):5155-5162.
- [4] 杨书红, 罗爱月, 王世宣. 颗粒细胞凋亡在卵泡闭锁中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011(11):2091-2092.
- [5] Cohen I, Speroff L. Premature ovarian failure: update[J]. Obstet Gynecol Surv, 1991, 46(3):156-162.
- [6] 宋玉霞, 李艳, 谭丽. 卵巢早衰患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化的研究[J]. 中国保健营养, 2014, 24(3):1242.
- [7] 谢江燕, 赵梅, 东亚君. 卵巢早衰的免疫学研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(4):259-262.
- [8] Lebovic DI, Naz R. Premature ovarian failure: Think autoimmune disorder[J]. Sexual Reprod Menop, 2004, 2(4):230-233.
- [9] Liu T, Wang S, Li Q, et al. Telocytes as potential targets in a cyclophosphamide-induced animal model of premature ovarian failure[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3):2415-2422.
- [10] Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve [J]. Fertil Steril, 2012, 97(1):134-140.
- [11] 郝娟, 王春莲, 王培嵩, 等. 雷公藤多甙片致卵巢早衰大鼠动物模型的研究[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(12):1866-1870.
- [12] 王翠平. 辨证分型治疗卵巢早衰 40 例[J]. 新中医, 2008, 40(3):86-87.
- [13] 陈明亮, 易龙, 金鑫, 等. 白藜芦醇对 TNF- α 诱导的血管内皮细胞炎症反应的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(13):1255-1258.
- [14] 穆凤娟, 赵新然, 宋娜, 等. TNF- α 、IL-6 及 IL-10 在妊娠期高血压疾病患者血清中的表达[J]. 中外健康文摘, 2014, 3:11-12.
- [15] Karagouni EE, Chrysikopoulos A, Mantzavinos T, et al. Interleukin-1 beta and interleukin-1 alpha may affect the implantation rate of patients undergoing in vitro fertilization embryo transfer[J]. Fertil Steril, 1998, 70(3):553-559.
- [16] 马小红, 徐仙. 卵巢早衰患者血清白介素-1、淋巴细胞亚群的水平及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2012(2):

- 103-105.
- [17] Shimizu T, Kaji A, Murayama C, *et al.* Effects of interleukin-8 on estradiol and progesterone production by bovine granulosa cells from large follicles and progesterone production by luteinizing granulosa cells in culture [J]. *Cytokine*, 2012, 57(1):175-181.
- [18] 朱 艳, 刘永红, 柳发勇. HMG 单药及联合氯米芬对排卵障碍患者卵泡生长的干预研究[J]. *临床误诊误治*, 2011, 24(7):37-38.
- [19] 庄粤冰. IL-2、IL6 在自身免疫性卵巢早衰患者中的表达及临床意义[J]. *当代医学*, 2015, 21(15):46-47.
- [20] Hill JA, Welch R, Faris HM, *et al.* Induction of class II major histocompatibility complex antigen expression in human granulosa cells by interferon gamma; A potential mechanism contributing to autoimmune ovarian failure[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162(2):534-540.
- [21] 秦 珊, 宋月轻, 沈鸿敏. POF 患者卵巢组织 HLA—DR 抗原表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(17):2430-2432.
- [22] Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. A pilot study of premature ovarian senescence: II. Different genotype and phenotype for genetic and autoimmune etiologies[J]. *Fertil Steril*, 2008, 3(7):203-205.
- [23] Dong L, Jiang L, Men W, *et al.* Preventive and therapeutic effects of Bushen Huoxue Recipe on autoimmune premature ovarian failure in mice [J]. *ZhongXiYi JieHe Xue Bao*, 2008, 6(3):294-297.
- [24] 曲秀芬, 张 蕾, 王兵兵. 免疫性卵巢早衰与抗卵巢抗体[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(35):5086-5087.
- [25] 丁 青, 徐 杰, 刘惠萍, 等. 右归丸干预自身免疫性 POF 小鼠 Treg 和 Foxp3 基因表达的研究[J]. *医学美容美容(中旬刊)*, 2013(11):210-212.
- [26] 张永生. 右归丸治疗更年期综合征的临床观察[J]. *光明中医*, 2010, 25(9):22-23.
- [27] 任旭雯, 何援利, 蔡慧华, 等. 免疫性卵巢早衰小鼠卵巢组织中 Cx43、Bcl-2 表达的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(7):515-518.
- [28] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J]. *中华妇产科学杂志*, 2016, 51(12):881-886.
- [29] 段飞燕, 李 芹, 柳 露, 等. 卵巢早衰诊治进展[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(7):38-42.
- [30] Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJ. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? [J] *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016, 28(3):217-222.
- [31] 施晓波, 李 娜, 廖 灿, 等. 糖皮质激素或雄激素治疗自身免疫性卵巢早衰小鼠[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2009, 34(7):576-581.
- [32] 张 芎, 何援利, 杨宏英. 骨髓间充质干细胞对顺铂所致的大鼠窦前卵泡损伤的保护作用[J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(9):687-691.

(收稿日期:2017-04-08; 修回日期:2017-08-03)

(本文编辑:刘玉巧)